

Análise da associação das comorbidades em artrite reumatoide com parâmetros clínicos e laboratoriais da doença

Conflitos de interesse:

Autores declaram não haver conflito de interesse.

Contribuição dos Autores:

Gabriela Amaral Ribas: Doutoranda responsável pelo estudo, participou de todo planejamento, execução e confecção do manuscrito.

Ivânio Alves Pereira: Professor Doutor, orientador e supervisor, responsável por delinear o estudo e elaboração do banco de dados "Artrite Reumatoide na Vida Real", participou da análise, interpretação dos dados e revisão crítica do conteúdo.

Agradecimentos:

Paulo Fontoura Freitas: Professor Doutor responsável por realizar os testes estatísticos e análise dos dados do estudo.

Fabiana Oenning da Gama: Professora responsável pela assistência técnica na elaboração do artigo e revisão gramatical.

Eliane Silva de Azevedo Traebert: Professora responsável pela assistência técnica na elaboração do artigo e revisão gramatical.

Informação dos Autores:

Gabriela Amaral Ribas: Doutoranda de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL).

Ivânio Alves Pereira: Professor Doutor da disciplina de Reumatologia da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL).

Análise da associação das comorbidades em artrite reumatoide com parâmetros clínicos e laboratoriais da doença: um estudo transversal.

Ribas GA¹, Pereira IA².

¹ Doutoranda de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina, Palhoça, SC, Brasil.

² Professor Doutor da disciplina de Reumatologia da Universidade do Sul de Santa Catarina, Palhoça, SC, Brasil.

ABSTRACT

Background: Rheumatoid arthritis is a chronic systemic autoimmune disease which leads to osteoarticular destruction, and is associated with comorbidities. Patients with RA are more likely to be hospitalised, with decreased survival rates due to the presence of a high incidence of cardiovascular events secondary to the greater number of comorbidities and systemic inflammation associated with the disease. This study aims to examine the association between the presence of comorbidities in patients with RA and the clinical and laboratory parameters of this disease.

Method: A cross-sectional observational study was performed with data collected from an electronic database. A sample of 1116 patients attending reference services in rheumatology was selected for convenience according to the ACR 1987 or ACR/EULAR 2010 criteria. The association between cardiovascular comorbidities, the clinical characteristics and laboratory parameters of RA was evaluated through chi-square hypothesis tests, correlations and Student's t-test, Fischer exact test and ANOVA with Charlson score. The Bonferoni test was used as a post-hoc test. Differences were considered statistically significant only when $p \leq 0.05$.

Results: 89% of the patients were female, with a mean age of 58 years, 38% had incomplete 1st grade and 51% undertook physical activity irregularly. 62% of patients with RA had comorbidities, with systemic arterial hypertension the most prevalent. There were statistically significant differences between comorbidities when analysed for age ($p < 0.001$), lower educational level ($p < 0.001$), lower physical activity ($p < 0.001$), disease duration ($p < 0.001$), anti-CCP level ($p = 0.027$), clinical disease activity index (CDAI) ($p < 0.001$), DAS28VHS ($p = 0.008$) and HAQ score ($p < 0.001$).

Conclusion: In patients with RA there is a high prevalence of cardiovascular comorbidities. A significant association was found between the presence of comorbidities and age, as well as duration of disease and anti-CCP levels. Significant values were also observed when associated with lower educational level, lower frequency of physical activity, CDAI, HAQ and DAS28VHS score in the presence of comorbidities in RA.

Key words: Rheumatoid arthritis. Comorbidities, cardiovascular.

RESUMO:

Introdução: Artrite Reumatoide (AR), é uma doença sistêmica crônica de caráter autoimune que gera progressiva destruição osteoarticular e está associada a comorbidades. Pacientes com AR tendem a ter maior índice de hospitalizações e taxa de sobrevida diminuída devido ao fato de possuir muitos eventos cardiovasculares

secundários ao maior número de comorbidades e inflamação sistêmica relacionadas a doença. Objetivo do estudo é analisar a associação entre a presença de comorbidades em pacientes com AR, com os parâmetros clínicos e laboratoriais da doença.

Método: Estudo observacional transversal realizado por meio de coleta de banco de dados eletrônico. Uma amostra de 1116 pacientes atendidos em serviços de referência em reumatologia foi selecionada por conveniência de acordo com os critérios de classificação ACR 1987 ou do ACR/EULAR 2010. A associação entre as comorbidades cardiovasculares e as características clínicas e parâmetros laboratoriais da AR foi avaliada por meio de testes de hipóteses qui-quadrado, correlações e teste t de *Student*, exato de *Fisher* e *ANOVA* com *escore* de *Charlson*. Como teste *post-hoc* foi utilizado o teste de *Bonferoni*. Foram consideradas estatisticamente significativas as diferenças quando valor de $p \leq 0,05$.

Resultados: 89% dos pacientes eram do sexo feminino, com idade média de 58 anos. 38% tinham 1º grau incompleto e 51% praticavam atividade física irregularmente. 62% dos pacientes com AR apresentaram comorbidades, sendo hipertensão arterial sistêmica a mais prevalente. Houve significância estatística quando analisado a associação entre comorbidades com idade ($p < 0,001$), menor nível educacional ($p < 0,001$), menor frequência de atividade física ($p < 0,001$), duração da doença ($p < 0,001$), nível de anti-CCP ($p = 0,027$), *clinical disease activity index* (CDAI) ($p < 0,001$), DAS28VHS ($p = 0,008$) e *escore* HAQ ($p < 0,001$).

Conclusão: Em pacientes com AR encontra-se grande prevalência de comorbidades cardiovasculares. Foi encontrado a associação significativa entre a presença de comorbidades e idade, assim como o tempo de duração da doença e anti-CCP. Foi observado também valores de significância quando associado comorbidades com menor nível educacional, menor frequência de atividade física, CDAI, HAQ e *escore* DAS28VHS à presença de comorbidades em AR.

Palavras-chave: Artrite reumatoide. Comorbidades, cardiovascular.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica crônica de caráter autoimune que gera progressiva destruição osteoarticular e está associada a manifestações extra-articulares e comorbidades¹. Em longo prazo, a doença possui chance de causar erosões articulares o que pode determinar deformidades irreversíveis e gerar limitações funcionais².

A prevalência estimada da AR é de 0,3% a 1% na população mundial, sendo mais frequente no sexo feminino na idade entre 20 a 40 anos³. No ano de 2004 foi realizado um estudo que demonstrou prevalência estimada de AR em 0,46% da população brasileira⁴. A expectativa de vida dos pacientes que tem AR é menor, em torno de 3-10 anos de vida, quando comparado com a população geral⁵. A respeito da morbimortalidade sabe-se que comorbidades cardiovasculares nos pacientes portadores de AR determinam maior risco de morte quando comparado com a população sem AR⁶.

O quadro clínico da artrite reumatoide se caracteriza por uma poliartrite simétrica de grandes e pequenas articulações. Por ser uma doença sistêmica e por intermédio de diferentes citocinas pró-inflamatórias, a AR produz reações inflamatórias que afetam, não somente as membranas sinoviais, como também outros órgãos, acarretando em manifestações extra-articulares a exemplo de: nódulos reumatoides, vasculite reumatoide, envolvimento pulmonar e influenciando na associação com outras comorbidades⁷⁻⁹.

O objetivo do tratamento dos pacientes com AR é atingir a remissão dos sintomas rapidamente, dado que os pacientes que a atingem tem maior chance de continuar em remissão¹⁰. Se não for possível, é desejado diminuir a atividade da doença, pois uma vez que a doença está ativa, aumenta o risco de desenvolver comorbidades em longo prazo¹¹.

O tratamento medicamentoso deve evitar danos articulares, perda funcional, amenizar manifestações sistêmicas e doenças cardiovasculares¹². Isso é obtido através do alcance a uma resposta clínica pré-estabelecida (*treat-to-target*) que inclui um controle rigoroso da doença^{13,14}.

Existe uma alta prevalência de comorbidades cardiovasculares nos pacientes com AR¹⁵. A morbimortalidade cardiovascular pode ser explicada por diversos processos que ocorrem de forma simultânea. São eles, a inflamação crônica, a prevalência de fatores de risco cardiovascular e o uso de drogas anti-inflamatórias, glicocorticoides e drogas modificadoras do curso da doença (DMCD)¹⁶.

Múltiplas comorbidades se associam a menor probabilidade de alcançar remissão clínica ou baixa atividade da doença¹⁷. Hipertensão arterial sistêmica (HAS), *diabetes mellitus* tipo 2 (DM), tabagismo, dislipidemia e obesidade são frequentes em pacientes com AR e aumentam o risco de desenvolver doenças cardiovasculares (DCV)^{18,19}. A DM e a obesidade estão mais associadas a atividade da doença quando comparado com outras comorbidades²⁰.

Nos pacientes com AR o risco de ter infarto agudo do miocárdio (IAM) é maior, cerca de 2 a 3 vezes, e o risco de ter um acidente vascular encefálico (AVE) também é elevado quando comparado aos pacientes que não possuem a doença⁶. A presença de Síndrome Metabólica (SM) é um fator preditor para o desenvolvimento de aterogênese, e esta condição é também mais frequente em pacientes com AR²¹. O *The Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis* revelou diferença quanto ao gênero nos pacientes acima de 40 anos, onde a incidência cumulativa de DCV foi maior em homens, independente da presença de fatores de risco cardiovascular clássicos. O estudo

aponta que 30% dos eventos DCV poderiam ser explicados pelas características de risco específicos da AR²².

Altas taxas de inflamação em AR, expressas laboratorialmente pelo aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa (PCR) tem sido associadas a menores valores na relação entre colesterol total e lipoproteína de alta densidade (CT/HDL), porém isso está ligado ao aumento do risco cardiovascular. Essa associação é conhecida como o paradoxo lipídico nesta condição inflamatória²³.

Outra associação paradoxal em AR é a da obesidade, quando encontrou-se que pacientes com menor índice de massa corporal (IMC) apresentaram maior risco de desenvolver DCV²⁴.

Diferentes recomendações de tratamento de AR, incluindo a da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) enfatizam a importância de diagnosticar e tratar precocemente as comorbidades, e sugerem que o tratamento específico da AR deverá ser adaptado de acordo com a presença das comorbidades associadas. É aconselhável envolver equipe multidisciplinar a fim de melhorar a qualidade de vida do paciente com AR^{25,26}.

Estudos relevantes demonstraram que pacientes com exacerbações da AR estão propensos a maior risco de eventos de DCV durante os períodos de atividade da doença e que pacientes com AR possuem maior índice de hospitalizações e taxa de sobrevivência diminuída devido ao fato de possuir muitos eventos cardiovasculares²⁷⁻³⁰. Assim este estudo se propôs a analisar a associação entre a presença de comorbidades em pacientes com AR, com os parâmetros clínicos e laboratoriais da doença.

METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se por ser um estudo observacional transversal, realizado mediante a coleta de informações por meio de um banco de dados do estudo multicêntrico chamado “Artrite Reumatoide na Vida Real”, que utiliza dados de diferentes hospitais universitários no Brasil: Policlínica Piquet Carneiro - Uerj (PPC-Uerj), Hospital Universitário de Brasília (HU - UnB), Escola Paulista de Medicina - Unifesp (EPM-Unifesp), Hospital das Clínicas (HC - USP), Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, USP Ribeirão Preto (USP-RP), Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Universidade Federal do Paraná (UFPR), Universidade Federal do Ceará (UFC), Universidade Federal do Rio

Grande do Sul (UFRS), Universidade Federal do Pará (UFPA) e em nível local no Ambulatório Médico de Especialidades (AME) localizado na policlínica municipal da Palhoça e Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU – UFSC).

Os pacientes foram atendidos durante o período de Setembro de 2015 a Setembro de 2016.

Uma amostra de 1116 pacientes com AR foi calculada como suficiente para detectar, com significância estatística, Razões de Prevalência (RP) dos desfechos de interesse (resultados clínicos e laboratoriais) de pelo menos o dobro (RP: 2.0) ao comparar pacientes com comorbidade (expostos) e sem comorbidade (não expostos), com prevalência esperadas nas não expostas a partir de 5% no nível de significância ($p < 0,05$), com poder estatístico de 80%.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL) sob o número CAAE 45781015.8.2005.5369.

A amostra selecionada foi feita por conveniência, em que todos os pacientes utilizados para pesquisa são dos centros que os incluíram no estudo multicêntrico.

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos com AR, segundo os critérios do ACR, 1987 ou do ACR/EULAR, 2010, maiores de 18 anos e que apresentam comorbidades cardiovasculares.

As comorbidades cardiovasculares foram HAS, DM tipo 2 sem lesão de órgão-alvo, dislipidemia e eventos clínicos cardiovasculares como IAM, AVE, cirurgia cardíaca e insuficiência cardíaca.

Tais comorbidades foram calculadas de acordo com o método do Índice de Comorbidade Charlson²⁷ (ICC), que é um método que utiliza condições clínicas selecionadas dos diagnósticos secundários para calcular o risco do óbito. Esse índice calcula a carga das comorbidades associadas a um paciente, independentemente do seu diagnóstico principal.

Para compor o ICC foram definidas 17 condições clínicas e para cada qual foi estabelecida uma pontuação com pesos variando de zero a seis.

As doenças que possuem peso um são IAM, insuficiência cardíaca, AVE, demência, doença vascular, doença pulmonar obstrutiva crônica, úlcera péptica, diabetes mellitus tipo 2 sem lesão de órgão alvo.

Hemiplegia, *diabetes mellitus* com lesão de órgão alvo, insuficiência renal crônica, leucemia e linfoma possuem peso dois.

Hipertensão portal, varizes esofágicas varicosas e cirrose pontuam três.

Metástases tumorais e aids tem peso seis.

Foi utilizado para quantificar as comorbidades associadas a cada paciente, a partir do risco de mortalidade em 1 ano, com o resultado de *escore* variando entre 0-33.

As características clínicas incluem duração da doença, tabagismo, hábitos de vida, doença erosiva, manifestações extra-articulares definidas presença de pulmão reumatoide, nódulos reumatoides, síndrome de *Sjögren* secundária, vasculite reumatoide, *escores* de atividade da doença que incluem CDAI (*Clinical Disease Activity Index*), DAS28 (*Disease Activity Score using 28 joints*) e questionário de avaliação funcional utilizando HAQ (*Health Assessment Questionnaire*).

Os parâmetros laboratoriais foram definidos em exames atuais ou passados documentados, os testes laboratoriais para fator reumatoide (unidades/ml) e anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) (unidades/ml).

As variáveis dependentes foram: HAS (sim/não), DM tipo 2 sem lesão de órgão-alvo (sim/não), dislipidemia (sim/não), IAM (sim/não), AVE (sim/não), comorbidades (sim/não), insuficiência cardíaca (sim/não), índice de comorbidade *Charlson* (0-33).

As variáveis independentes foram: sexo (feminino/masculino), idade (em anos), nível educacional (analfabeto/1º grau incompleto/2º grau incompleto/1º grau completo/2º grau completo/superior completo/ pós-graduação), tempo de exposição ao tabagismo (em anos), frequência de atividade física (não pode se exercitar devido a incapacidade ou deficiência/ não se exercita regularmente/1-2 vezes por semana/3 ou mais vezes por semana), tempo de doença (em anos), idade de diagnóstico(em anos), doença erosiva (sim/não), fator reumatoide (sim/não), anti-CCP (não realizado/negativo/positivo baixo/positivo alto), manifestação extra-articular (sim/não), pulmão reumatoide (sim/não), nódulos reumatoides (sim/não), síndrome de *Sjögren* secundária (sim/não), vasculite reumatoide (sim/não), uso de corticoide (sim/não), uso de anti-inflamatório não esteroide (AINE) (sim/não), uso de DMCD biológico (sim/não), uso de DMCD sintético (sim/não), uso de metotrexate (sim/não), uso de leflunomida (sim/não), interpretação DAS28 (*disease activity score – 28*) VHS (atividade elevada/atividade moderada/baixa atividade/remissão), interpretação CDAI (atividade elevada/atividade moderada/baixa atividade/remissão), *escore* DAS28 VSH ($\leq 2,6$; $>2,6$ e $\leq 3,2$; $>3,2$ e $\leq 5,1$; $>5,1$), *escore* CDAI (0-76), *escore* HAQ (0-3).

Os dados coletados foram tabulados em meio eletrônico (Excel) e analisados pelo programa SPSS 24.0 (*Statistical Package for the Social Sciences SPSS Version 24.0*) [Programa de Computador]. Chicago: SPSS Inc.; 2016. As variáveis categóricas foram

descritas através de suas frequências absoluta (n) e relativa (%). Foram calculadas as médias e os desvios-padrão para descrever as variáveis quantitativas. As comorbidades foram representadas por um *escore* final definido pelo índice de *Charlson*. A associação entre as variáveis foi avaliada por meio de testes de hipóteses apropriadas ao título e a escala das mesmas (exato de Fisher, qui-quadrado, teste t de *Student*, e ANOVA com *escore* de *Charlson*). Como teste *post-hoc* foi utilizado o teste de *Bonferroni*. Foram consideradas estatisticamente significativas as diferenças quando valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Da amostra composta por 1116 pacientes, 89% eram do sexo feminino com idade média de 58 anos e desvio padrão de 11,46. Observa-se que a duração média da doença foi de 17 anos \pm 9,54. Doença erosiva estava presente em 55% dos pacientes com AR. 78% foi soropositivo para o fator reumatoide e 34% para o anti-CCP (Tabela 1).

Dos pacientes com AR, 62% apresentaram comorbidades, sendo mais comum a presença de hipertensão arterial sistêmica 50%, dislipidemia 32% e *diabetes mellitus* tipo 2 sem lesão de órgão-alvo 12%. Em relação ao índice de comorbidade de *Charlson* foi visto que o *escore* 0 (21%), *escore* 1 (26%) *escore* 2 (24%) e *escore* 3 (16%) foram mais prevalentes. Observa-se que 82% da população não apresentou manifestação extra-articular (Tabela 2).

O uso de medicamentos da população pode ser encontrado na Tabela 3. Observou-se que (47,4%) da população usavam corticoides, (9,1%) estavam utilizando AINE, (35,7%) utilizavam DMCD biológico e a quase totalidade usavam DMCD sintética (90,9%), sendo a mais prevalente o metotrexate (66,5%).

Ao associar comorbidades com fatores sociodemográficos foi observado associação significativa de comorbidades com o nível educacional ($p < 0,001$) e com maior relevância dessa associação em analfabetos (80%) e 1º grau incompleto (66,5%).

Ao analisar comorbidades com a frequência de atividade física foi encontrado significância ($p < 0,042$), sendo maior a associação quando a prática de atividade física era incapacitante ou possuía alguma deficiência (73%) (Tabela 4).

Além disso, foi encontrado valor de significância em relação a idade ($p < 0,001$), média de 61 anos e desvio padrão de 9,7 (Tabela 5).

Em relação a associação de comorbidades com parâmetros clínicos e laboratoriais da AR, foi observado significância ao associar comorbidades a níveis de anti-CCP

($p=0,027$) ressaltando maior relevância estatística em níveis positivos altos (55,5%) e positivos baixo (60,5%) (Tabela 4).

Ademais, ao associar tempo de duração da doença com comorbidade foi obtido um valor significativo ($p<0,001$) atingindo média de 18,5 anos e desvio padrão de 9,7 (Tabela 5).

Ao avaliar a associação de comorbidades com os *escores* clínicos da doença, encontrou-se significância ($p<0,008$) em relação ao DAS28VHS com média de 3,72 e desvio padrão de 1,46. Em relação ao CDAI, apresentou maior relevância estatística quando tinha resposta elevada da atividade da doença (66%) e valor de significância ($p<0,001$) (Tabela 4). Encontrou-se significância ao associar comorbidades em AR com o *escore* HAQ ($p<0,001$), média de 0,83 e desvio padrão de 0,76 (Tabela 5).

DISCUSSÃO

Este é um estudo relevante que avalia a frequência de comorbidades em uma amostra de 1116 pacientes com artrite reumatoide com dados obtidos por diversos centros multicêntricos brasileiros, e também avalia a associação dessas comorbidades com fatores sociodemográficos, resposta clínica e parâmetros laboratoriais da população em questão.

Pacientes com AR tendem a ter maior risco para desenvolver comorbidades e a presença dessas podem alterar o prognóstico da doença e diminuir a expectativa de vida dessa população³¹.

Foi encontrado maior prevalência de comorbidades sendo a mais comum HAS, seguido por dislipidemia e DM tipo 2 sem lesão de órgão-alvo.

Estudos sobre prevalência de comorbidades em pacientes com AR encontraram frequências semelhantes, sendo HAS a mais comum^{32,33}. Sabe-se que o fator inflamatório da AR pode contribuir para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares³⁴.

Pacientes diagnosticados com AR estão duas vezes mais propensos a desenvolver IAM quando comparado com a população sem artrite reumatoide³⁵. A mortalidade em pacientes com AR é maior devido a doenças cardíacas, sendo essas a causa primária na maioria dos casos³⁶. Por esses motivos é importante controlar o prognóstico dessas comorbidades introduzindo precocemente DMCD sintético ou biológicos para controlar a inflamação e diminuir o risco de DCV³⁷.

O presente estudo encontrou associação significativa entre idade e presença de comorbidades. A partir desse dado podemos inferir que pacientes com AR com idade

avançada estão mais propensos a desenvolver comorbidades. Essa constatação já foi encontrada por *Innala et al*³⁸ numa corte sueca *Swedish Early RA Registry*, concluiu-se que pacientes com idade superior a 58 anos possuem maior risco de desenvolver comorbidades e por consequência pior prognóstico da doença.

Um estudo atual sobre fatores socioeconômicos em pacientes com AR chegou a descoberta que os fatores de risco para desenvolver doenças cardiovasculares (HAS, dislipidemia, *diabetes mellitus* tipo 2) e outras comorbidades musculoesqueléticas (osteoporose) estão associados a uma menor renda per capita e um baixo nível educacional³⁹. O estudo de *Shin et al*⁴⁰ também observou que fatores de risco para desenvolver doenças cardiovasculares são mais prevalentes em pacientes com AR e que possuem baixo nível educacional. Além disso, considera que um baixo nível socioeconômico é um fator preditor para maior atividade da AR⁴¹⁻⁴³.

O presente estudo é consistente com a literatura que analisou maior associação de comorbidades em pacientes com AR com baixo nível educacional, sendo que quanto menor o nível educacional mais comorbidades estavam presentes.

Sabe-se que a atividade da AR também está associada ao desenvolvimento de comorbidade cardiovascular⁴⁴. A associação entre *escore* DAS28 VHS e comorbidades neste estudo foram ao encontro da publicação de *Arts et al*⁴⁵ que puderam inferir que a atividade da doença poderia contribuir com o risco de desenvolver doenças cardiovasculares. Os índices do DAS28 estão associados também a presença de calcificação arterial, independente dos fatores de riscos tradicionais, destacando que a presença de AR pode caracterizar um fator de risco isolado para desenvolver DCV⁴⁶.

Apesar do presente estudo observar uma tendência de associação entre a interpretação do DAS28 VHS e a presença de comorbidades, outras publicações apontam que essa associação está bem documentada e que quanto maior o número de comorbidades mais elevada é a atividade da doença^{47,48}.

De acordo com a *European League Against Rheumatism* (EULAR), o tempo de duração da doença não parece ser um fator de risco independente para desenvolver uma comorbidade cardiovascular⁴⁹. Todavia, foi encontrado, neste estudo, associação entre o tempo de duração da doença e a presença de comorbidades em AR. Esse achado também foi visto por *Mathieu et al*⁵⁰ que relacionou o tempo de duração da doença em pacientes com AR como um fator preditor para desenvolver rigidez arterial, o qual seria um dos fatores causais de desenvolvimento das doenças cardiovasculares.

A prática de exercícios físicos regulares em pacientes com AR se associa a uma

melhora da atividade funcional desses pacientes (exercícios aeróbicos e de fortalecimento muscular) sem ter a exarcebação da atividade da doença reumática⁵¹, além de ser uma prática recomendada pelo *guideline* da EULAR e pela OMS⁵².

Foi observado neste estudo que quanto menor a frequência de atividade física maior é a associação de comorbidades. Um motivo para prática irregular de atividade física entre pacientes com AR é a redução funcional da mobilidade e da rigidez articular⁵³. Também é mencionado por *Law et al*⁵³ que existe uma falta de conhecimento sobre a melhor tipo de atividade física para esse grupo e que os pacientes com AR possuem medo de agravar a doença ao realizar exercícios físicos⁵⁴.

Numa revisão sistemática publicada por *Cooney et al*⁵⁵ observou que pacientes sedentários tiveram maior risco para desenvolver doenças cardiovasculares (HAS e dislipidemia) quando comparado com o grupo de pacientes com AR que praticava exercícios regularmente. Além disso, a prática de exercícios aeróbicos reduziram a mortalidade, evidenciando a importância dos treinos de reabilitação cardiovascular nos pacientes com artrite reumatoide⁵⁶.

Foi encontrado associação de comorbidades em pacientes com AR e os títulos de anti-CCP. Essa associação é consistente com a literatura, pois associa a presença de Anticorpos Contra Peptídeos Citrulinados (ACPA) com doenças cardiovasculares e mortalidade em pacientes com AR⁵⁷. A análise de um estudo de caso recente relacionou a presença de níveis elevados de ACPA com maior desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda, em relação ao grupo que possuía títulos baixos de ACPA. Isso sugere que o mecanismo fisiopatológico da insuficiência cardíaca em pacientes com AR pode estar ligado a uma causa autoimune⁵⁸.

Este estudo associou CDAI com a presença de comorbidades em pacientes com AR. Foi demonstrado que quanto mais elevada a resposta da atividade clínica, maior é a associação com as comorbidades. Uma coorte prospectiva de pacientes com AR publicada por *Ranganath et al*⁵⁹ demonstrou que a presença de múltiplas comorbidades diminuiu a probabilidade de melhora do CDAI e da remissão da doença mesmo após a instituição de um novo agente DMCD sintético ou biológico. Entretanto, algumas literaturas demonstraram que o número de comorbidades está independentemente associado ao CDAI^{60,61}.

Comorbidades em pacientes com AR, mesmo em estágios iniciais da doença, estão bem categorizadas como efeito na redução da capacidade funcional⁶². Este estudo também relacionou a presença de comorbidades e baixa capacidade funcional avaliada

pelo *escore* HAQ. Importante ressaltar que a presença de comorbidades também influenciam a escolha terapêutica, e não deve ser baseada somente na atividade da doença⁶³. Outros estudos reiteram a necessidade do diagnóstico precoce e manejo terapêutico individual para cada comorbidade^{64,65}. Entretanto, mesmo existindo recomendações sobre a importância de levar a presença de comorbidades em consideração para realizar o tratamento individualizado, ainda não existe um guia sobre como manejar melhor esses pacientes⁶⁶.

CONCLUSÃO

Em conclusão, este artigo demonstrou uma prevalência maior de comorbidades cardiovasculares em pacientes com AR. Foi encontrado a associação significativa entre a presença de comorbidades e a idade do paciente, assim como o tempo de duração da doença e anti-CCP.

Foi observado também valor de significância quando associado a nível educacional, frequência de atividade física, CDAI, HAQ e *escore* DAS28 à presença de comorbidades em AR.

Ressalta-se que quanto menor o nível educacional, maior a irregularidade da frequência de atividade física e conseqüentemente maior a atividade da doença, bem como maior é a associação com as comorbidades analisadas.

Reforça-se, portanto, a necessidade de ter uma busca ativa das comorbidades em pacientes com AR, possibilitando uma estratégia terapêutica individualizada e um manejo mais adequado para os pacientes com AR.

LISTA DE ABREVIACÃO

ACPA – Anticorpo Contra Peptídeos Citrulinados
ACR – American College of Rheumatology
AME – Ambulatório Médico de Especialidades
Anti-CCP – Anticorpo Anti-peptídeo Citrulinado Cíclico
AR – Artrite Reumatoide
AVE – Acidente Vascular Encefálico
CAAE – Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CCI – Charlson Comorbidity Index
CDAI – Clinical Disease Activity Index
CT – Colesterol Total
DAS28 – Disease Activity Score using 28 joints
DCV – Doenças Cardiovasculares
DM – Diabetes Mellitus
DMCD – Drogas Antirreumáticas Modificadoras do Curso da Doença
EPM-Unifesp – Escola Paulista de Medicina - Unifesp
EULAR – Liga Européia Contra o Reumatismo
FR – Fator Reumatoide
HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica
HAQ – Health Assessment Questionnaire
HDL – Lipoproteína de Alta Densidade
HC – Hospital das Clínicas
HU – Hospital Universitário
IAM – Infarto Agudo do Miocárdio
ICC – Índice de Comorbidade Charlson
IMC – Índice de Massa Corporal
IL-6 – Interleucina 6
PCR – Proteína C Reativa
PPC-UERJ – Policlínica Piquet Carneiro – Uerj
RP - Razões de Prevalência
SBR – Sociedade Brasileira de Reumatologia
SM – Síndrome Metabólica
TNF – Fator de Necrose Tumoral
UFC – Universidade Federal do Ceará
UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais
UFPA – Universidade Federal do Pará
UFPR – Universidade Federal do Paraná
UFRS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UFSC – Universidade Federal de Santa Catarina - Professor Polydoro Ernani de São Thiago
UERJ – Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UNB – Hospital Universitário de Brasília
UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas
UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo
USP – Universidade de São Paulo
USP-RP – Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – Ribeirão Preto
VHS - Velocidade de Hemossedimentação

DECLARAÇÕES

Financiamento:

Os autores declaram que usaram apenas fundos privados para o desenvolvimento das pesquisas.

Aprovação ética:

O manuscrito foi aprovado pelo comitê de ética institucional da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL) sob o número CAAE 45781015.8.2005.5369.

Disponibilidade de dados e materiais:

Todos os dados gerados ou analisados durante este estudo estão incluídos neste artigo e seus arquivos de informações suplementares.

Os conjuntos de dados gerados e analisados durante o estudo atual não estão publicamente disponíveis, devido à política de ética das instituições, e por esta razão estão sob os cuidados dos autores, mas poderão ser disponibilizados mediante solicitação expressa e desde que se faça com prazo razoável.

Consentimento para publicação:

Todos os sujeitos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, aprovado pelo comitê institucional de revisão ética pelas duas instituições.

Conflitos de interesse:

Autores declaram não haver conflito de interesse.

Contribuição dos Autores:

Gabriela Amaral Ribas: Doutoranda responsável pelo estudo, participou de todo planejamento, execução e confecção do manuscrito.

Ivânio Alves Pereira: Professor Doutor, orientador e supervisor, responsável por delinear o estudo, participou da análise, interpretação dos dados e revisão crítica do conteúdo.

Agradecimentos:

Paulo Fontoura Freitas: Professor Doutor responsável por realizar os testes estatísticos e análise dos dados do estudo.

Fabiana Oenning da Gama: Professora responsável pela assistência técnica na elaboração do artigo e revisão gramatical.

Eliane Silva de Azevedo Traebert: Professora responsável pela assistência técnica na elaboração do artigo e revisão gramatical.

REFERÊNCIAS

1. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2328–37. 1.
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–38.
3. Chronic rheumatic conditions. World Health Organization [Internet]. 2018 [acesso em 2018 Mar 24]. Disponível em: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/#>
4. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004;31(3):594-7.
5. Myasoedova E, Davis JM, Crowson CS, Gabriel SE. Epidemiology of rheumatoid arthritis: Rheumatoid arthritis and mortality. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(5):379–85.
6. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1524–9.
7. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Fireteis GS, et al. Rheumatoid Arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:1800.
8. Gottenberg JE, Dayer JM, Lukas C, Ducot B, Chiochia G, Cantagrel A, et al. Serum IL-6 and IL-21 are associated with markers of B cell activation and structural progression in early rheumatoid arthritis: Results from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(7):1243–8.
9. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960–77.
10. Schett G. Autoimmunity as a trigger for structural bone damage in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2017;27(2):193–7.
11. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatol*. 2012;51(Suppl. 6):5–9.
12. Robinson W, Mao R. Biomarkers to guide clinical therapeutics in rheumatology? *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(2):168-75.
13. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2338-2348.

14. Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, Ramiro S, Smolen J, Heijide D, et al. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1102-7.
15. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology.* 2009;48(10):1309–13.
16. Gullick NJ, Scott DL. Comorbidities in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(4):469–83.
17. Ranganath V, Maranian P, Elashoff D, Woodworth T, Khanna D, Hahn T, et al. Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2013;52(10):1809-17.
18. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM. The Impact of Traditional Cardiovascular Risk Factors on Cardiovascular Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis : A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2015;10(2);1–18.
19. Radner H. Multimorbidity in rheumatic conditions. *Cent Eur J Med.* 2016;128:786-90.
20. Crepaldi G, Scirè C, Carrara G, Sakellariou G, Caporali R, Hmamouchi I, et al. Cardiovascular Comorbidities Relate More than Others with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146991.
21. Burggraaf B, Klop B, van Zeben J, Birnie E, Prinzen L, Cabezas CM, et al. Progression of subclinical atherosclerosis in subjects with rheumatoid arthritis and the metabolic syndrome. *Atherosclerosis.* 2018;27:84-91.
22. Crowson CS, Rollefstad S, Ikdahl E, Kitas GD, Van Riel PLCM, Gabriel SE, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):48–54.
23. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Roger VL, Fitz-Gibbon PD, Therneau TM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: The impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):482–7.
24. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis.* 2008;67(1):64–9.
25. Pereira IA, Maria L, Cruz BA, Brenol CV. Reumatologia sobre o manejo de comorbidades em pacientes com artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(2):152-174.

26. Loza E, Lajas C, Andreu JL, Balsa A, González-Álvaro I, Illera O, et al. Consensus statement on a framework for the management of comorbidity and extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2015;35(3):445–58.
27. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
28. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(3):722–32.
29. Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B, Major BT, Michet CJ, Matteson EL, et al. The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):560–5.
30. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):402–11.
31. Jin S, Li M, Fang Y et al. Chine registry of rheumatoid arthritis (CREDIT): II. Prevalence and risk factors of major comorbidities in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):251.
32. Albrecht K, Luque Ramos A, Hoffmann F et al. High prevalence of diabetes in patients with rheumatoid arthritis: results from a questionnaire survey linked to claims data. *Rheumatology.* 2018;57(2):329-336.
33. Radner H, Lesperance T, Accortt NA et al. Incidence and prevalence of cardiovascular risk factors among patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, or psoriatic arthritis. *Arthritis Care & Research.* 2016;69:1510-11518.
34. Barra LJ, Pope JE, Hitchon C et al. The effect of rheumatoid arthritis-associated autoantibodies on events in a large inception cohort of early inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2017 May 1;56(5):768-776.
35. Jagpal A, Navarro-Millan I. Cardiovascular comorbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatology.* 2018;2:10.
36. Van den Hoek J, Boshuizen HC, Roorda LD et al. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Rheumatol Int.* 2016;37:487-93.
37. Meyer PW, Anderson R, Ker AJ et al. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc J Afr.* 2018;23;29(5):317-21.
38. Innala L, Berglin E, Moller B et al. Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(2):R94.

39. Mondor L, Cohen D, Khan AI et al. Income inequalities in multimorbidity prevalence in Ontario, Canada: a decomposition analysis of linked survey and health administrative data. *Int J Equity Health*. 2018;17:90.
40. Shin A, Shin S, Kim JH et al. Association between socioeconomic status and comorbidities among patients with rheumatoid arthritis: results of a nationwide cross-sectional survey. *Rheumatol*. 2019;kez081.
41. Calixto OJ, Anaya JM. Socioeconomic status. The relationship with health and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2014;641-54.
42. Putrik P, Sokka T, Ramiro S et al. Impact of socioeconomic gradients within and between countries on health of patients with rheumatoid arthritis (RA): lessons from QUEST RA. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26:705-20.
43. Mercado MVD, Bañuelos-Gomez E, Chavarria-Avila E, et al. Disease duration of rheumatoid arthritis is a predictor of vascular stiffness: a cross-section study in patients without known cardiovascular comorbidities. *Medicine*. 2017;96:33.
44. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:17–28.
45. Arts EE, Popa C, den Broeder AA, et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;74:668–74.
46. Ferraz-Amaro I, Winchester R, Gregersen PK, et al. Coronary artery calcification and rheumatoid arthritis: lack of relationship to risk alleles for coronary artery disease in the general population. *Arthritis Rheum*. 2017;69:529–541.
47. Mathieu S, Couderc M, Glace B, et al. Effects of 6 months of abatacept treatment on aortic stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Biologics*. 2013;7:259–64.
48. Batko, B, Urbański K, Świerkot J, et al. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2019 Mai. [acesso em 2019 Mai]. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04579-1>.
49. Arts EEA, Fransen J, Broeder AA, et al. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2014;0:1–6.
50. Mathieu S, Couderc M, Glace B, et al. Effects of 6 months of abatacept treatment on aortic stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Biologics*. 2013;7:259–64.
51. Onna M, Boonen A. The challenging interplay between rheumatoid arthritis, ageing and comorbidities. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:184.
52. Osthoff AKR, Niedermann K, Braun J, et al. EULAR, has published a set of recommendations for health professionals regarding physical activity in people with

rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(9):1251-1260.

53. Law RJ, Markland DA, Jones JG, et al. Perceptions of issues relating to exercise and joint health in rheumatoid arthritis: a UK- based questionnaire study. *Musculoskeletal Care*. 2013;11(3): 147–58.

54. Jet JCS, Zanten V, Rouse PC et al. Perceived Barriers, Facilitators and Benefits for Regular Physical Activity and Exercise in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review of the Literature. *Sports Med*. 2015;45:1401-1412.

55. Cooney JK, Law RJ, Matschke V, et al. Benefits of Exercise in Rheumatoid Arthritis. *J Aging Res*. 2011 ;681640.

56. Law RJ, Breslin A, Oliver EJ, et al. Perceptions of the effects of exercise on joint health in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology*. 2010;49:2444–2451.

57. Rocha SB, Baldo DC, Andrade LEC. Clinical an pathophysiologic relevance of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Advances in Rheumatology*. 2019;59:2.

58. Pardilla LG, Russo C, Sokolove J, et al. Association of anti-citrullinated protein or peptide antibodies with left ventricular structure and function in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2016;56(4):534-540.

59. Ranganath VK, Maranian P, Elashoff DA, et al. Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2013;52(10):1809–1817.

60. Sokka T, Hetland ML, Makinen H et al. Remission and rheumatoid arthritis: data on patients receiving usual care in twenty-four countries. *Arthritis Rheum*. 2008;58: 2642-51.

61. Sokka T, Makinen H, Hannonen P et al. Most people over age 50 in the general population do not meet ACR remission criteria or OMERACT minimal disease activity criteria for rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2007;46: 1020.

62. Hitchon CA, Boire G, B Haraoui, Keystone E, Pope J, S Jamal et al. Self-Reported comorbidity is common in early inflammatory arthritis and associated with poorer function and arthritis worse disease outcomes: results from the Canadian Early Arthritis Cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(10):1751-62.

63. Nikiphorou E, Norton S, Carpenter L, et al. Secular changes in clinical features at presentation of rheumatoid comorbidity but improved inflammatory states. *Arthritis Care Res*. 2017;69(1):21-27.

64. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Impact of comorbidity on physical function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheumat Dis*. 2010;69:536-541.

65. Bluett J, M Jani, Symmons DPM. Practical Management of Respiratory Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2017;4(2):309-332.
66. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492-509.

Tabela 1: Características demográficas e clínicas de uma população de 1116 pacientes com artrite reumatoide.

Variáveis	n = 1116
Sexo Feminino n(%)	998 (89,4)
Idade (média ± dp)	58,43 (± 11,46)
Tempo de Doença (média ± dp)	16,94 (± 9,54)
Tempo de exposição ao tabagismo (média ± dp)	24,64 (± 15,71)
Doença Erosiva n (%)	602 (54,9)
Fator Reumatoide positivo n (%)	863 (78)
Anti-CCP positivo n (%)	368 (33,7)

Tabela 2: Frequência das comorbidades e de manifestações extra-articulares de uma população de 1116 pacientes com artrite reumatoide.

Variáveis	n (%)
Comorbidades	695 (62,3)
HAS	557 (49,9)
Dislipidemia	363 (32,5)
DM tipo 2 sem lesão em órgão-alvo	136 (12,2)
AVE	24 (2,2)
Insuficiência Cardíaca Congestiva	24 (2,2)
IAM	17 (1,5)
Índice de Comorbidade Charlson	
0	239 (21,4)
1	291 (26,1)
2	270 (24,2)
3	178 (15,9)
4	86 (7,7)
5	35 (3,1)
6	10 (0,9)
7	4 (0,4)
8	2 (0,2)
9	1 (0,1)
Manifestação Extra-articular	191 (17,3)
Doença erosiva	602 (54,9)
Sjögren Secundário	65 (5,9)
Fibrose Pulmonar	42 (3,8)
Nódulo Reumatoide	13 (1,2)
Pleurite	7 (0,6)
Vasculite Reumatoide	1 (0,1)

HAS (Hipertensão Arterial Sistêmica), DM (Diabetes Mellitus), AVE (Acidente Vascular Periférico), IAM (Infarto Agudo do Miocárdio).

Tabela 3: Prevalência de medicamentos utilizados em uma população de 1116 pacientes com artrite reumatoide.

Variáveis	n (%)
Corticoide	529 (47,4)
Anti-Inflamatório não esteroidal	101 (9,1)
DMCD Sintético	1014 (90,9)
Metotrexate	742 (66,5)
Leflunomida	378 (33,9)
DMCD Biológico	398 (35,7)

Tabela 4: Análise da associação de comorbidades com hábitos de vida, parâmetros clínicos e laboratoriais em uma população de 1116 pacientes com artrite reumatoide.

Variáveis	Comorbidade Sim n (%)	Comorbidade Não n (%)	Valor de p
Sexo			
Feminino	622 (62,3)	376 (37,7)	1
Masculino	73 (62,4)	44 (37,6)	
Nível educacional			
Analfabeto	29 (80,6)	7 (19,4)	<0,001*
1º grau incompleto	282 (66,5)	143 (33,5)	
2º grau incompleto	40 (54,1)	34 (45,9)	
1º grau completo	95 (61,3)	60 (38,7)	
2º grau completo	165 (62)	101 (38)	
Superior incompleto	12 (37,5)	20 (62,5)	
Superior completo	58 (58,6)	41 (41,4)	
Pós-graduação	11 (44)	14 (56)	
Frequência atividade física			
Incapacidade ou deficiência	132 (73,3)	48 (26,7)	0,042*
Irregular	344 (59,8)	231 (40,2)	
1-2 vezes por semana	206 (60,8)	133 (39,2)	
3 ou mais vezes por semana	0 (0)	0 (0)	
1-2 vezes por mês	13 (61,9)	8 (38,1)	
Fator Reumatoide			
Não realizado	5 (62,5)	3 (37,5)	0,339
Positiva (alta)	397 (64,6)	218 (35,4)	
Positiva (baixa)	144 (58,3)	103 (41,7)	
Negativo	142 (60,4)	93 (39,6)	
Anti-CCP			
Não realizado	401 (65,3)	213 (34,7)	0,027
Positiva (alta)	155 (55,2)	126 (44,8)	
Positiva (baixa)	52 (60,5)	34 (39,5)	
Negativo	73 (65,8)	38 (37,6)	
Manifestação extra-articular			
Não	559 (61,1)	356 (38,9)	0,052
Sim	131 (68,6)	60 (31,4)	
Uso de corticoide			
Não	380 (64,7)	207 (35,3)	0,081
Sim	315 (59,7)	213(40,3)	
DAS28 VHS			
Elevada	104 (66,7)	52 (33,3)	0,070
Moderada	249 (64,3)	138 (35,7)	
Baixa	82 (59)	57 (41)	
Remissão	135 (55,6)	108 (44,4)	

CDAI			
Elevada	141 (65,9)	73 (34,1)	0,010*
Moderada	195 (63,5)	112 (36,5)	
Baixa	241 (65,3)	128 (34,7)	
Remissão	116 (52)	107 (48)	

***Qui quadrado de Pearson para linearidade**

Tabela 5: Análise da associação de comorbidades com fatores sociodemográficos e escores clínicos em uma população de 1116 pacientes com artrite reumatoide.

Variáveis	COMORBIDADE						Valor de p
	Sim			Não			
	n	Média	Desvio Padrão	n	Média	Desvio Padrão	
Idade	695	61,71	9,69	420	53,03	12,10	<0,001
Tempo de exposição ao Tabagismo	272	25,11	15,31	152	23,78	16,46	0,408
Tempo da doença	694	18,50	9,75	420	14,40	8,61	<0,001
DAS28 VHS escore	570	3,72	1,46	355	3,45	1,58	0,008
CDAI escore	693	13,47	12,39	420	12,49	12,56	0,207
HAQ escore	693	1,00	0,761	418	0,83	0,768	<0,001